

学校编码: 10384

密级\_\_\_\_\_

学号: 24520111153340

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

# 非大面积心源性脑栓塞急性期的抗栓治疗 研究

Antithrombotic therapy for the acute non-large area  
cardiogenic cerebral embolism

姜雅斯

指导教师姓名: 童绥君 教授

专 业 名 称 : 内科学

论文提交日期: 2014 年 5 月

论文答辩日期: 2014 年 5 月

2014 年 5 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月        日

## 摘要

**背景:** 心源性脑栓塞 (cardiogenic cerebral embolism, CCE) 是缺血性脑卒中的一个重要的亚型,是由心内膜和瓣膜产生的栓子进入颅内动脉引起的血管腔急性闭塞。CCE 的临床特点是起病急,迅速达到高峰,神经功能损害重,致残率和死亡率高。另外不容忽视的是心衰、各种心律失常和肺部感染等并发症多。CCE 的出血转化率很高,出血转化又可进一步加重病情,延长患者的住院和康复时间,且更容易出现各种并发症,导致致残率和死亡率的增加。国内尚没有诊疗指南规范指导心源性脑栓塞的急性期治疗。

**目的:** 比较由非瓣膜性房颤引起的非大面积心源性脑栓塞的急性期抗栓治疗中的抗凝药及抗血小板聚集药的疗效和安全性。

**方法:** 本研究是为期 15 个月的多中心、随机、对照、单盲试验。入组患者被随机分配到低分子肝素治疗组(研究组)和阿司匹林治疗组(对照组)。在入组当天和第 7、14、21 天分别评定行美国国立卫生研究所脑卒中评分(national institute of health stroke scale, NIHSS); 出院后 3 个月,应用 Barthel 指数(BI)及修正的 Rankin 量表 (mRS) 指数了解两组患者病后的功能状态。

**结果:** 本研究完成治疗 94 例,随机分入低分子肝素钙治疗组(研究组)和阿司匹林治疗组(对照组)各 47 例。在纳入研究第 7、14 天,研究组的 NIHSS 总分下降的差值皆大于对照组,且提示有统计学差异( $P < 0.05$ )。同时纳入研究的第 7、14、21 天观察 NIHSS 总分减分率提示两组间均有统计学差异( $P < 0.05$ ),即研究组结果优于对照组。出院 3 月后,应用修正的 Rankin 量表评定的神经功能恢复效果则显示出低分子肝素组效果好于阿司匹林组 ( $P < 0.05$ )。

**结论:** 对于由非瓣膜性房颤引起的非大面积心源性脑栓塞的患者,急性期应用低分子肝素钙可使得其在急性期神经功能恢复及 3 个月的功能状态优于阿司匹林,且不增加出血转化机率。

**关键词:** 非大面积 心源性脑栓塞急性期 抗凝药

## Abstract

**Background:** Cardiac cerebral embolism (CCE) is an important kind of ischaemic stroke, which is caused by the emboli coming from the endocardium and valve. The Embolus can block the arteries in the brain. Cardiogenic cerebral embolism is characterized by the rapid clinical onset, the heavy neurological damage, a quickly reached peak and high morbidity and mortality. The complications of cardiogenic cerebral embolism include Heart failure, Arrhythmia, Lung infection and so on. Cardiogenic cerebral embolism have a high rate of hemorrhagic transformation, which can increase the neurological damages and prolong the patient's hospital stay and recovery time. Currently we do not have the standardized treatment guidelines to guide the acute treatment of cardiogenic cerebral embolism in our country.

**Objective:** To compare the efficacy and tolerability between the anticoagulant therapy and antiplatelet therapy which are used in the non-large area acute cardiogenic cerebral embolism with nonvalvular atrial fibrillation.

**Method:** A multicenter stratified randomized single-blind controlled trial was performed. Patients were randomized to low-molecular-weight-heparin group (treatment group) and aspirin group (control group). NIHSS were assessed on day 0, day 7 and day 21. BI score and mRS scores were assessed 3 months after discharge.

**Results:** The treatment group in Antithrombotic treatment ( n = 47) showed a significant greater improvement on the primary outcome than the control group ( n = 47 ) in the antiplatelet treatment by comparing of absolute change value of NIHSS scores between two groups on day 7, day 14, and of the percent change of NIHSS scores on day 7, day 14, day 21. Meanwhile, there was more effective in resolving the nervous function and relieving the disable degree in the treatment group than in the control group 3 months after discharging.

**Conclusion :** Anticoagulant therapy for the acute non-large area acute cardiogenic cerebral embolism with nonvalvular atrial fibrillation showed a better primary outcome and neural functional recovery. There was also no difference in

hemorrhagic strokes in either group.

**Keywords:** Non-large Area; Acute Cardiogenic Cerebral Embolism; Anti-coagulants;

厦门大学博硕士论文摘要库

# 目 录

摘 要 .....	I
Abstract .....	II
目录 .....	IV
Table of Contents .....	VI
第一章 前 言 .....	1
1.1 心源性脑栓塞急性期抗栓治疗方案 .....	2
1.1.1 阿司匹林 .....	2
1.1.2 低分子肝素 .....	3
1.1.3 华法林 .....	3
1.1.4 新型口服抗凝药 .....	3
1.2 脑梗死后出血转化 .....	4
1.2.1 脑梗死后出血转化分型 .....	4
1.2.3 脑梗死后出血转化危险因素 .....	5
1.3 梗死面积的定义 .....	5
1.4 由非瓣膜性房颤引起的心源性脑栓塞前后纤溶状态 .....	6
1.5 研究心源性脑栓塞急性期抗栓治疗的目的和临床意义 .....	7
第二章 对象与方法 .....	9
2.1 病例采集方法 .....	9
2.2 给药方法 .....	9
2.3 影像学及实验室检查 .....	10
2.4 危险因素诊断 .....	11
2.5 疗效评价 .....	11
2.5.1 NIHSS 评分 .....	11
2.5.2 Barthel 指数 .....	11

2.5.3 改良的 mRS 评分.....	12
2.6 不良反应.....	12
2.7 统计学方法.....	12
<b>第三章 结果 .....</b>	<b>14</b>
3.1 一般情况 .....	14
3.2 疗效观察.....	14
3.3 不良反应及安全性.....	18
<b>第四章 讨论 .....</b>	<b>20</b>
<b>第五章 结论 .....</b>	<b>24</b>
<b>第六章 研究不足与展望.....</b>	<b>25</b>
<b>参 考 文 献 .....</b>	<b>26</b>
<b>致 谢.....</b>	<b>30</b>



## Table of Contents

<b>Abstract in Chinese.....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract in English.....</b>	<b>II</b>
<b>Tablet of Contents in Chinese.....</b>	<b>IV</b>
<b>Table of Content in English.....</b>	<b>VI</b>
<b>Chapter 1 Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Antithrombotic Treatment Options.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Aspirin.....	2
1.1.2 Low Molecular Weight Heparin .....	3
1.1.3 Warfarin .....	3
1.1.4 New Oral Anticoagulants.....	3
<b>1.2 Hemorrhagic Transformation.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Classification of Hemorrhagic Transformation.....	4
1.2.2 Risk Factors .....	5
<b>1.3 Definition of Infarct Size.....</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Fibrinolytic System.....</b>	<b>6</b>
<b>1.5 Purpose and Meaning.....</b>	<b>7</b>
<b>Chapter 2 Materials and Methods .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Methods of Case Acquisition.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Methods of Administration .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Imaging and Laboratory Tests .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Diagnosis of Risk Factors.....</b>	<b>11</b>
<b>2.5 Evaluation.....</b>	<b>11</b>
2.5.1 NIHSS.....	11
2.5.2 Barthel.....	11
2.5.3 mRS.....	12

2.6 Adverse reactions.....	12
2.7 Statistical Methods.....	12
<b>Chapter 3 Results.....</b>	<b>14</b>
3.1 General situation .....	14
3.2 Clinical Observation.....	14
3.3 Adverse Reactions and Safty.....	18
<b>Chapter 4 Discuss .....</b>	<b>20</b>
<b>Chapter 5 Conclusion .....</b>	<b>24</b>
<b>Chapter 6 Inadequate and Prospects.....</b>	<b>25</b>
<b>References.....</b>	<b>26</b>
<b>Acknowledgement .....</b>	<b>30</b>

第一章 前言

脑血管疾病是危及人类健康的三大疾病之一，每年因脑卒中死亡的人数占总死亡人数的 9%，新近的资料表明，我国城市脑血管病居死亡原因首位。随着人口的老龄化，预计到 2030 年卒中相关的残疾将上升至第四位。

卒中的类型分别是缺血性脑卒中 59.8%、出血性卒中 39.3%及难分类 0.8%。

心源性脑栓塞（cardiogenic cerebral embolism, CCE）是缺血性脑卒中的一个重要的亚型，占脑梗死的 15%~25%，是由心内膜和瓣膜产生的栓子进入颅内动脉引起的血管腔急性闭塞<sup>[1, 2]</sup>。

表1.1 心源性栓塞患者的高度及中低度危险因素

Tab.1.1 Comparison of Basic data between two groups

高危因素	中低危因素
机械性人工瓣膜	二尖瓣脱垂
二尖瓣狭窄并房颤	二尖瓣钙化
房颤（非单纯性房颤）	无房颤的二尖瓣狭窄
病窦综合征	左房湍流
近期心肌梗死（4周内）	房间隔动脉瘤
扩张性心肌病	卵圆孔未闭
左室壁阶段性运动不能	房扑
心房粘液瘤	单纯性房颤
感染性心内膜炎	心肌梗死（4-6周）
左室血栓	非细菌性血栓性心内膜炎
左心房附壁血栓	充血性心力衰竭
	左室壁阶段性运动不良
	心脏生物瓣膜

与动脉粥样硬化血栓形成性脑梗死相比，CCE 急性期的 C 反应蛋白、纤维蛋

白原、D-二聚体水平明显升高，提示 CCE 与高凝状态、纤溶活性低下、炎症、短时间纤溶亢进关系密切<sup>[3]</sup>。CCE 的栓子来源于各种病因导致的心脏内附壁血栓和赘生物，常见的原因有房颤（非瓣膜性和瓣膜性）、心肌梗死、人工瓣膜、急性或亚急性细菌性心内膜炎（见表 1.1）<sup>[4]</sup>。

非瓣膜性房颤（nonvalvular atrial fibrillation, NVAf）是老年人中常见的一种心率失常。在 70 岁以上的老年人中，非瓣膜性房颤的发生率为 5%。根据美国心脏协会（American Heart Association, AHA）和美国卒中协会（American Stroke Association, ASA）2006 年卒中二级预防指南引用的数据称，在心源性脑栓塞患者中，约 50% 有非瓣膜性心房颤动病史。伴有非瓣膜性房颤的心源性脑栓塞的风险与特定风险因素相关，这其中包括缺血性脑卒中病史或短暂性脑缺血发作史、年龄 > 75 岁、结构性心脏病、高血压病、糖尿病、在超声心动图观测到的中重度左心室收缩障碍，其中经常用到的评估心源性脑栓塞 2 级预防危险度的 CHADS<sub>2</sub> 评分系统是基于房颤卒中预防研究和房颤调查研究的风险评估两种模型而建立的。且目前国际上的关于心源性脑栓塞的临床研究多针对由非瓣膜房颤引起的卒中事件，本论文下文中提到的心源性脑栓塞（CCE）皆特指由非瓣膜房颤引起的心源性脑栓塞。

CCE 的临床特点是起病急，症状迅速达到高峰，神经功能损害重，致残率和死亡率高。另外不容忽视的是心衰、各种心律失常和肺部感染等并发症多，而且脑栓塞后出血转化率很高，而出血转化可进一步加重病情，延长患者的住院和康复时间，并且更容易出现各种并发症，导致致残率和死亡率的增加<sup>[5,6]</sup>。

### 1.1 由非瓣膜房颤引起的心源性脑栓塞急性期抗栓治疗方案

由非瓣膜房颤引起的 CCE 的急性期抗栓治疗的方案目前国际上还没有达成共识，尤其在是否该应用抗凝治疗上有很大争议。上述抗栓方案包括阿司匹林抗血小板治疗，低分子肝素抗凝治疗和华法林抗凝治疗等。具体介绍如下：

#### 1.1.1 阿司匹林

阿司匹林抗血小板作用明确。Hart 基于 CAST（The large Chinese Acute Stroke Trial）和 IST（The International Stroke Trial）两项大样本量、多

中心的、随机双盲的临床研究做了一个回顾性分析，提示阿司匹林一定程度上的降低了 CCE 患者急性期再发栓塞的几率，相对危险度较安慰剂组减少 30%。同时梗死后出血率在试验组及安慰剂组未见明显差异。

大约 30% 的房颤患者可能由于其它非栓塞机制引起再发梗死。房颤患者可能同时患有动脉粥样硬化，这样阿司匹林在预防再发梗死的作用更可能是通过控制动脉粥样硬化血栓形成上起了作用，即该药物在 CCE 急性期中抗栓作用明确<sup>[7]</sup>。

### 1.1.2 低分子肝素

临床上，CCE 患者在急性期易发生再发梗死，且梗死后出血机率较高。故急性期是否该应用静脉内抗凝药的争议较大。Abhimanyu Beri 及其同事综合过去 10 年的大规模随机双盲试验研究完成了一份荟萃分析指出，CCE 的急性期的静脉内抗凝如低分子肝素钠治疗没有显著降低早期再栓塞率（7 至 14 天）。却明显高了症状性出血的发生率。在随访中，残疾率（BI 值）亦没有显著差异。但同时指出急性期的抗凝治疗可轻微改善未发生症状性出血的患者早期的功能恢复<sup>[8]</sup>。

同时，CCE 患者急性期应用低分子肝素被证明显著地降低了起病后 14 天内深静脉血栓和肺动脉栓塞的等并发症的发生率<sup>[9]</sup>。

英国国家临床规范研究院的诊疗指南则建议 CCE 患者急性期应在发病后 14 天开始抗凝治疗，若出现梗死后出血转化则应立即停止抗凝治疗，即该指南不推荐 CCE 急性期应用抗凝治疗<sup>[10, 11]</sup>。

### 1.1.3 华法林

目前最常用的口服抗凝药是维生素 K 拮抗剂，也即华法林。华法林是双香豆素类抗凝剂的一种，在体内有对抗维生素 K 的作用，可以抑制维生素 K 参与的凝血因子 II、VII、IX、X 的肝脏的合成。对血液中已有的凝血因子 II、VII、IX、X 并无抵抗作用。因此，只有当体内有活性的凝血因子消耗后才能起效，起效后作用和维持时间亦较长。

目前，华法林广泛应用于心源性脑栓塞的 2 级预防，而该药物尚没有在大多数 CCE 急性期的相关性治疗研究中得到应用。理由大多由于其起效慢，逆转抗凝状态较难等原因，认为可能会引起严重的梗死后症状性出血。Hallevi 及其同事在 2008 年发表一项回顾性研究，该研究提示心源性脑栓塞急性期抗栓治疗应用

华法林是相对安全的,但在急性期连用肝素或低分子肝素与华法林桥接治疗,可能会增加出血风险<sup>[12]</sup>。

### 1.1.4 新型口服抗凝药

寻找新的口服抗凝药物是一项具有重要意义的工作,研究表明凝血酶直接抑制剂(DTI)和 FXa 抑制剂是目前最具前途的新型抗凝剂。DIT 是一组不需要辅助因子参与直接抑制凝血酶活性的小分子,通过灭活游离的以及与纤维蛋白和细胞表面结合的凝血酶而发挥作用。其作用机制包括竞争性抑制凝血酶、抑制血小板活化及减少凝血酶活化纤溶抑制剂等。西美加琼(Ximelagatran)是近几年来备受关注的 DTI 药物。得益于其药理用及药动学上的优越性,服用该药物期间不需要检测 PT/APTT 值<sup>[13]</sup>。Halperin 及其同事发表了 SPORTIF V 研究<sup>[14]</sup>,旨在研究对比西美加琼及华法林对非瓣膜性房颤患者的预防心源性脑栓塞的作用。该试验总共包括 3922 例患有心房纤颤并至少有 1 项其他血栓栓塞危险因素的患者。在平均 20 个月的随访期间,两组脑卒中或全身血栓事件的发生率相似(华法林每年 1.1%,西美加琼每年 1.4%)。然而在 2006 年,由于其肝毒性,制药商将其撤出市场。

达比加琼脂(Dabigatran Etxilate)是另一种新的口服 DTI<sup>[15]</sup>。发表在 2009 年的 RELY 研究<sup>[16]</sup>针对房颤卒中预防(n=18 000)。该临床试验显示,达比加琼脂预防卒中的效果与华法林相当,但发生主要出血事件的风险显著降低。RELY 研究没有公布该药在二级预防中应用的效果。虽然这种药物主要被用在长程预防治疗上,但由于其半衰期短和可预测的计量反应曲线的特点,这种药物也很有可能应用在心源性脑栓塞急性期的治疗上。

另一种新型口服抗凝药物 FXa 抑制剂抗凝血的高效性和安全性甚至超过了 DTI。FXa 抑制剂通过阻止凝血级联反应中的放大效应,因而获得了更好的抗凝效果<sup>[17]</sup>。利伐沙班(Rivaroxaban)是第一个口服的直接 FXa 抑制剂,对于游离的和与血块结合的 FXa 都有抑制作用。同时,它与 FXa 的结合是可逆的,因而出血发生率低,而且它与食物和药物几乎不发生相互作用,药动学参数并不随体质量和性别而变化。利伐沙班在房颤(AF)患者的卒中预防中作了III期临床观察<sup>[18]</sup>,结果表明它的有效性和安全性至少与传统抗凝剂相当,因而有望成为替代肝素和华法林的抗凝新药。同样,该药物在心源性脑栓塞急性期的治疗可能性及效

果待于临床进一步验证。

## 1.2 脑梗死后出血转化

脑梗死后出血转化(hemorrhagic transformation, HT)定义为脑梗死后缺血灶内继发性出血。目前认为其主要的发病机制有血-脑屏障的破坏及缺血一再灌注损伤。脑梗死后栓子自发裂解或溶栓治疗后栓子发生碎裂、溶解,并在血管痉挛减轻后,碎裂的栓子向动脉远端移动,使部分闭塞的血管再通,而闭塞远端的血管已发生变性损害,当一定压力的血流通过受损的血管时,即可引起血管破裂出血,从而引发 HT。

### 1.2.1 脑梗死后出血转化分型

HT 可分为症状性出血(symptomatic hemorrhage, SH)及非症状性出血(asymptomatic hemorrhage, ASH),根据国家神经疾病和中风研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)的推荐,SH 定义为在头部影像提示有脑出血转化或血肿形成的情况下,患者有神经功能缺失进一步加重的临床表现。ASH 则为即使头部影像提示有脑出血转化或血肿形成的情况下,患者未表现出神经功能缺失的进一步加重<sup>[19]</sup>。但 Park 及其同事指出即使是 ASH 也会影响患者的病后功能状态及长期的神经功能恢复<sup>[20]</sup>。

### 1.2.2 脑梗死后出血转化危险因素

HT 的危险因素有梗死面积、患者年龄、心房颤动、应用抗凝、溶栓治疗、高血糖、尿蛋白阳性。Kitagawa 等人通过研究证实梗死面积大小是 HT 的最重要的危险因素<sup>[21]</sup>。国内报道通过多因素 logistic 回归分析提示大面积脑梗死 HT 的发生率是中、小面积梗死的 10.519 倍<sup>[22]</sup>。大面积脑梗死导致 HT 的发病机制,目前认为主要由于梗死灶的周围发生了反应性水肿,使周围毛细血管受压,致缺血坏死和血管内皮损害;待水肿消退后侧支循环开放,毛细血管发生坏死破裂,引起梗死灶周围点状或片状出血。梗死范围越大,梗死后出血的风险就越大。

Marsh 等人指出缺血性脑梗死并接受抗凝治疗的患者发生 HT 的危险因素有梗死面积、患者年龄、尿蛋白阳性<sup>[23]</sup>。

## 1.3 梗死面积的定义

按我国 2000 年全国脑血管病专题研讨会通过的脑卒中分型分期治疗建议草案规定, 梗死面积根据神经影像学所表现的病灶大小区分。小梗死为梗死区域直径 $\leq 1.5\text{cm}$ ; 中等面积梗死为梗死区域累及 1 个解剖部位的小血管供血区, 直径在  $1.6\sim 5\text{cm}$  之间, 大面积梗死为梗死区域超过 1 个脑叶 (2 个脑叶或以上), 梗死直径在  $5\text{cm}$  以上。

### 1.4 由非瓣膜性房颤引起的心源性脑栓塞前后纤溶状态

血栓前状态, 即血液高凝状态, 是多种因素引起的凝血和纤溶系统失衡的一种病理过程, 具有易导致血栓形成的多种血液学变化, 即血浆中检测到的表示血栓前状态的分子标志物发生异常变化, 检测这些分子标志物水平有助于评估房颤患者血栓栓塞风险。

这些分子标志物中最有代表性的 D-二聚体 (D-Dimer) 是纤维蛋白与活化因子 XIII 交联后经过纤溶酶水解而产生的一种特异性降解产物, 是反映体内血栓形成和继发性纤溶亢进的敏感指标之一, 并在一定程度上反应组织受损程度。更有一项国外研究将该标记物的  $150\text{ng/ml}$  作为截断值来评估房颤患者发生血栓栓塞事件的危险性, 但这些结果是否可以应用于临床尚不明确; 而非瓣膜性房颤极易引起血栓前状态, 目前有该状态的确切机制尚不完全明确, 认为可能与以下因素有关:

(1) 左心房扩大: 房颤时心房的快速不规则运动使自身的收缩功能下降, 心房丧失初级泵的作用。

(2) 血液浓缩: 房颤病人左房扩张及不规则的运动使抗利尿激素的分泌受到抑制以及促使心钠素分泌增的加, 从而使肾脏排水排钠, 导致血液浓缩。

(3) 内皮细胞功能紊乱: 房颤时心房的不规则运动导致心房内膜损伤及左心房血液紊乱引起肺静脉内皮细胞功能受损, 释放更多的血管性假血友病因子, 导致肺巨噬细胞产生更多的白介素-6, 后者可是肝脏合成纤维蛋白原增加, 血液粘滞性增加。

(4) 血小板激活: AF 是心房内血液紊乱、流苏降低, 引起血小板聚集和频繁碰撞, 导致血小板功能激活。

(5) 凝血系统的激活: AF 时心房的不规则运动引起心房内膜损伤, 内膜下



Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”. Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库